UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE XAVIER BICHAT

ANNEE 1975 THESE

POUR LE

246

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Danielle MARINIER

Née le 1.3.1947 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT Le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MANIFESTATIONS AVANCEES DE LA SCHISTOSOMIASE HEPATO-SPLENIQUE

PRESIDENT : Monsieur CONTE Professeur

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE XAVIER BICHAT

ANNEE 1975 THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Danielle MARINIER

Née le 1.3.1947 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT Le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MANIFESTATIONS AVANCEES DE LA SCHISTOSOMIASE HEPATO-SPLENIQUE

PRESIDENT : Monsieur CONTE Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la Mémoire de mon Père,

A ma Mère,

qu'elle trouve ici l'expression de mon affection

A ma Sœur,

A toute ma Famille,

A mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548908_0017

A Monsieur le Professeur Michel CONTE,

Professeur de Gastro-Entérologie au C.H.U. Saint-Antoine

qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse ;

qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma très grande reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Roger VIGUIE

Médecin-Chef du Service de Médecine Générale et des Maladies de l'Appareil Digestif du Centre Hospitalier d'Argenteuil;

Professeur Associé au Collège de Médecine des Hôpitaux de PARIS,

qui a bien voulu me confier le sujet de cette thèse et me donner tous les conseils utiles à sa rédaction,

qu'il trouve ici le témoignage de ma très grande reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Monsieur le Docteur A. RUBENS-DUVAL,

Monsieur le Professeur G. LAURENCE,

Monsieur le Professeur A. DOMART,

Monsieur le Professeur S. BONFILS,

Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY,

Monsieur le Docteur J. SALET,

que je remercie de l'enseignement qu'ils m'ont prodigué au cours de mes études de Médecine.

qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

PLAN

I - INTRODUCTION

A) Définition

B) Historique

C) Répartition géographique

D) Problèmes épidémiologiques

II - PRESENTATION DE L'OBSERVATION

III - ETUDE DES MANIFESTATIONS HEPATO-SPLENIQUES DE LA BILHARZIOSE

A) Rappel du cycle évolutif du parasite

B) Etude Clinique

- facteurs étiologiques
- phase de début
- phase de dissémination viscérale
- manifestations hépato-spléniques

C) Etude Biologique

D) Etude Endoscopique

E) Etude Anatomo-pathologique

F) Physiopathologie de l'atteinte hépato-splénique

G) Diagnostic

IV - THERAPEUTIQUE MEDICALE

V - EVOLUTION ET COMPLICATIONS

VI - POSSIBILITES DE TRAITEMENT CHIRURGICAL

VII - CONCLUSIONS

I - INTRODUCTION

A) Définition

La Bilharziose ou Schistosomiase est une affection produite par des vers trématodes du genre Schistosoma, parasites électifs du système veineux portal chez l'homme et certains animaux. Ils sont responsables de manifestations urinaires, intestinales ou hépatospléniques selon l'espèce en cause et la gravité de l'atteinte.

On reconnaît actuellement trois espèces principales ayant une importance médicale chez l'homme :

- Schistosoma Mansoni
- Schistosoma Hœmatobium
- Schistosoma Japonicum

On admet généralement que chaque espèce est responsable d'une localisation viscérale exclusive :

ainsi, Schistosoma Mansoni serait à l'origine des manifestations intestinales et hépatospléniques, tandis que Hœmatobium serait l'agent de labilharziose urinaire et vésicale. En fait, il faut admettre que la localisation de chaque espèce est loin d'être exclusive, car en ce qui concerne la fibrose hépatosplénique décrite par SYMMERS en 1904, le parasite en cause était Schistosoma Hœmatobium.

B) Historique

Bien qu'il soit difficile de déterminer avec certitude le moment à partir duquel la Schistosomiase a été connue dans le monde, on peut néanmoins, à l'aide de documents anciens, situer l'origine de la maladie dans le bassin de deux fleuves importants : le NIL et Afrique et le YANG-TSE-KIANG en Asie. En effet, des œufs de schistosomes ont été retrouvés par RUFFER dans des viscères de momies Egyptiennes de la 20ème dynastie.

Etant donné le rôle de ces fleuves, les hommes ont été exposés, génération après génération, à l'infection par les schistosomes, notamment à cause des canaux d'irrigation.

- C'est pourtant seulement au milieu du 19ème siècle, en 1852, que Théodor BILHARZ, Professeur à l'Université du CAIRE, pratiquant une autopsie, découvrit la présence des vers dans les veines mésentériques. Mais à cette époque, aucune distinction ne fut faite entre les deux sortes de schistosomes (MANSONI et HÆMATOBIUM), non plus qu'entre les tableaux cliniques de manifestations urinaires et intestinales.

- Ce n'est qu'en 1903 que MANSONI découvrit les deux espèces de vers responsables de maladies différentes. Cette découverte ne fut cependant admise par le monde scientifique qu'en 1908 après les publications du Brésilien Piroja da SILVA.

- En ce qui concerne les manifestations hépatospléniques de la maladie, c'est SYMMERS qui, en 1904, publia la description anatomo-pathologique des lésions engendrées et les différentes publications Internationales parues jusqu'à présent ont toujours admis la réalité de la description de SYMMERS.

C) Répartition géographique

Malgré la grande diffusion de la bilharziose dans la plupart des régions chaudes du monde, la répartition des espèces varie selon les continents. L'extension de la bilharziose intestinale est très importante en Afrique Tropicale, ainsi qu'en Afrique du Sud. Elle est également connue à Madagascar et des Foyers existent dans le Delta du NIL et au Soudan. Elle infeste l'Amérique Centrale et du Sud ainsi que les Antilles. (Elle est la seule bilharziose américaine). Par contre, elle respecte pratiquement l'Asie.

- En FRANCE, l'implantation de la bilharziose ne peut se réaliser du fait de l'absence de conditions climatiques favorables à l'évolution du parasite dans les mollusques hôtes intermédiaires assurant la propagation de la maladie.

- Par contre, on observe de plus en plus fréquemment la maladie chez des sujets originaires des pays d'endémie transplantés en FRANCE ou chez des français ayant séjourné, même très peu de temps, dans ces pays.

D) Problème épidémiologique

L'O.M.S. évalue à environ 200 millions, dont environ 80 millions pour Schistosoma Japonicum et 50 millions pour Schistosoma Mansoni, le nombre des bilharzioses à travers le monde. Mais ces chiffres sont sujets à caution car, qu'il s'agisse d'une évaluation globale ou d'une répartition exacte selon l'espèce en cause et le territoire endémique, ils sont tributaires du dépistage de base qui admet des erreurs par excès ou par défaut. En fait, le problème le plus important n'est pas tant l'évaluation du nombre d'individus infestés que l'approche des dégâts organiques existants. Mais il est certain qu'il est beaucoup plus difficile - et onéreux - d'étudier les lésions intestinales ou hépato-spléniques que d'établir le nombre de porteurs de schistosomes équilibrés sinon sains.

Il faut encore souligner que pour certains pays, la bilharziose représente un problème de santé publique, avec répercussions sociales considérables et que malgré les progrès réalisés sur le plan thérapeutique individuel, on ne peut pas envisager actuellement l'éradication de la maladie, étant donné la difficulté de coordination des différents procédés de lutte à mettre en œuvre.

II - OBSERVATION

Monsieur M... né en 1924, est un malade originaire du Sud-Tunisien, résidant en FRANCE depuis 1955 et exerçant la profession de manœuvre.

Il ne présente aucun antécédent pathologique particulier et dans son mode de vie on peut noter :

- d'une part un éthylisme avoué (3 à 4 litres de vin/jour)

- d'autre part de nombreux séjours en Egypte depuis 1943.

Son histoire clinique débute en Février 1965. Le malade est hospitalisé pour une pneumopathie aiguë. A cette occasion, on découvre l'existence d'une hépatomégalie avec une lame d'ascite. La biologie montre :

- NFS = hyperleucocytose avec hyperpolynucléose

  = éosinophilie variable aux différents examens.

- Le bilan hépatique se présente comme suit :

  - bilirubine = 70 mg/l
  - cholestérol total = 0,57 g/l
  - protides totaux = 59 g/l
  - $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}} = 0,84$
  - phosphatases normales
  - transaminases (SGOT = 30 URF
) SGPT = 103 URF
  - taux de prothrombine = 75%.

Etant donné le mode de vie du malade, on porte le diagnostic de décompensation ascitique d'une cirrhose éthylique à l'occasion de l'épisode infectieux représenté par la pneumopathie aiguë. Le malade quitte l'hôpital un mois plus tard, en bon état général, l'ascite ayant spontanément regressé.

La deuxième hospitalisation a lieu en Mai 1967, pour une nouvelle poussée ascitique avec ictère à l'occasion d'une pneumopathie. L'examen clinique retrouve une hépatomégalie de 18,5 cm sur la ligne mamelonnaire une splénomégalie débordant de 3 travers de doigt le rebord costal, une lame d'ascite et une circulation veineuse collatérale encore discrète.
Biologiquement :

- Test de KUNKEL = 130
  MAC LAGAN = 8
  HANGER = +

- bilirubine (directe = 115 mg/l
) indirecte = 67 mg/l

- cholestérol (total = 1,50 g/l
) estérifié = 0,30 g/l
  (rapport 20%

- Transaminases (SGOT = 65 URF
) SGPT = 30 URF

- Phosphatases (Acides = 0,3 UB
) Alcalines = 17 UB

- Protides totaux = 80 g/l
  albumine = 34 g/l Alb. = 0,75
  globulines = 46 g/l Glob.

- Electrophorèse Albumine = 23%
  α 1 globuline = 6%
  α 2 globuline = 11%
  β " = 6%
  γ " = 54% avec bloc $\beta\gamma$

Sous l'effet du traitement, (restriction sodée), la poussée regresse et la malade quitte le service.

- En Septembre 1967, le malade revient dans le service pour altération de l'état général et apparition d'un œdème des membres inférieurs. Le bilan biologique montre :

  - hypéréosinophilie
  - Tests de KUNKEL = 130
  - MAC LAGAN = 37
  - HANGER = +++
  - cholestérol total = 1,60 g g/l
  - Transaminases (SGOT = 35 URF
) SGPT = 35 URF
  - Phosphatases (Acides = 0,4 UB
    Alcalines = 14 UB
  - Protides totaux = 79 g/l
  - Albumine = 38 g/l Album. = 0,90
  - Globulines = 41 g/l Glob.

- Electrophorèse Albumine = 29%
  α 1 Globuline = 5%
  α 2 " =10%
  β " =13%
  γ " =43% avec bloc $\beta\gamma$

Le bilan biologique est complété par :

- la scintigraphie hépatique qui montre une hypofixation au niveau de la partie inférieure du lobe droit.

- la rectoscopie qui montre une membrane parsemée de suffusions hémorragiques, fragile, saignant facilement au contact du tube.

- la laparoscopie : "Abord sous ombilical. Pas d'ascite, foie très hypertrophié et typiquement cirrhotique avec des nodules de petite taille, hypervascularisés. Il existe un fin réseau de péri-hépatite et de fines taches blanchâtres sur le lobe droit. Pas de déformation anormale évoquant la possibilité de masse intra-hépatique. Vésicule et péritoine normaux. Rate très hypertrophique recouverte d'adhérences".

- Résultat anatomo-pathologique de la ponction biopsie-hépatique "Sclérose hépatique portale nette évoquant une cirrhose. Cependant, sur un des fragments, on remarque, au sein d'une sclérose portale épaisse comportant de nombreux éosinophiles, une formation arrondie entourée par une coque épaisse d'allure cuticulaire évoquant une parasitose. Un tel aspect pourrait coïncider avec une bilharziose hépatique entraînant une sclérose portale".

- L'examen parasitologique des selles montre à deux reprises la présence d'œufs de schistosoma Mansoni, qui ne seront jamais retrouvés dans les urines.

- Les réactions sérologiques ne révèlent pas de parasites, mais la réaction de Vogel et Minning est positive. Le malade est alors traité par l'Ambilhar qui est bien supporté et les examens de selles effectués trois semaines plus tard montrent l'absence d'œufs de Schistosoma Mansoni.

- En Octobre 1970, le malade est hospitalisé pour une nouvelle poussée ascitique. On note une légère diminution de l'hépatomégalie, mais le volume de la rate reste inchangé. La recherche d'œufs de Schistosoma Mansoni dans les selles s'avère négative.

- En Novembre 1970, Monsieur M... entre dans le service pour une première hématémèse qui est attribuée à la rupture de varices œsophagiennes (confirmation par transit gastro-duodénal et fibroscopie).

- En Novembre 1971, Monsieur M... est hospitalisé pour une nouvelle poussée œdémato-ascitique consécutive à une hématémèse n'ayant pas donné lieu à une hospitalisation. Une laparoscopie effectuée ne montre pas de modification notable par rapport à la précédente. Mais la ponction-biopsie donne les résultats suivants : "Sur cette biopsie, il existe un seul espace porte qui ne paraît ni épaissi, ni modifié par une sclérose inflammatoire. Les veines sus hépatiques sont normales non dilatées, les travées de Remak, régulières réalisent des lobules physiologiques et sont formées d'hépatocytes normaux malgré quelques rares vacuoles de stéatose."

Une intervention de dérivation est envisagée et le bilan préopératoire est le suivant :

1) Sur le plan clinique

- Hépato-mégalie de 14 cm
- splénomégalie débordant de 10 cm le rebord costal
- circulation veineuse collatérale nette
- ascite de faible abondance
- pas d'œdème des membres inférieurs

2) Sur le plan biologique

- phosphatases alcalines = 64 m u/ml
- bilirubine : 13 mg/l
- Transaminases SGPT 30 URF
- cholestérol = 1,50 g/l
- Ammoniémie = 0,9 gamma/ml
- BSP = KI = 0,046
- Protides totaux = 61 g avec Alb. = 31

3) Endoscopiquement :

- la laparoscopie montre un foie augmenté de volume avec macronodules. Le lobe droit est pâle. Grosse rate. Pas d'hypervascularisation du ligament rond.

4) Artériographie du tronc coeliaque et de la mésentérique supérieure.

"Artère hépatique moyenne de petit calibre. Rate volumineuse. Axe spléno portal perméable. Veine splénique volumineuse de 25 mm de diamètre".
L'intervention a lieu le 23 Novembre 1971. Une anastomose spléno rénale est réalisée.

La prise des pressions montre

Avant anastomose) veine rénale : 9 mm Hg
(veine splénique : 15 mm Hg

Après anastomose) veine rénale : 14 mm Hg
veine splénique : 15 mm Hg

Les suites opératoires sont simples : pas de décompensation œdémato-ascitique. Un TGD de contrôle montre la disparition quasi complète des varices œsophagiennes.

Les fragments prélevés en per-opératoire font l'objet d'un examen anatomo-pathologique.

Le foie ne montre aucune lésion spécifique.

Par contre, au niveau de la rate : "Splénomégalie presque uniquement congestive, sans nécrose hémorragique, contenant une formation spléno folliculaire, trace probable de l'infestation bilharzienne".

Le malade quitte l'hôpital en Décembre 1971.

Au total, l'observation de ce malade permet de noter :

- D'abord la coexistence de deux affections : la cirrhose due au facteur toxique représenté par l'éthylisme, d'une part, et d'autre part, les lésions hépatiques dues à l'infestation par Schistosoma Mansoni. En fait, il semblerait que dans le cas présent, les modifications hépatiques histologiques soient éventuellement le fait de la cirrhose, sans qu'il soit possible de déterminer si la bilharziose préexistait ou s'est greffée secondairement.

- Ensuite, le long passé de nombreuses poussées de décompensation ascitiques et la survenue relativement tardive des hématémèses.

- Enfin, la tolérance relativement bonne de l'intervention chirurgicale, étant donné les fonctions hépatiques très perturbées de ce malade. On ne note en effet dans les suites opératoires ni décompensation ascitique, ni poussée d'encéphalopathie.

III - ETUDE DES MANIFESTATIONS HEPATO-SPLENIQUES DE LA BILHARZIOSE

Avant d'aborder les manifestations proprement dites de la maladie, il semble indispensable de rappeler, d'une part :

- le cycle évolutif du parasite
- d'autre part, les différentes théories pathogéniques élaborées pour expliquer les atteintes hépatosplé-niques au cours de la bilharziose.

A - Rappel du cycle évolutif du parasite

Les schistosomes femelles localisées, selon leur espèce, dans les fines ramifications veineuses intestinales ou vésicales pondent des œufs qui, par effraction, tombent dans la cavité de l'organe et sont éliminés par les selles (Schistosoma Mansoni ou Japonicum) ou les urines (Schistosoma Hœmatobium).

Au contact de l'eau et à une température d'environ 20 à 25°, les œufs vont éclore et libérer un élément larvaire dont la durée de vie est limitée à 5, 6 heures.

- Le Miracidium doit alors obligatoirement poursuivre son évolution chez un mollusque d'eau douce, spécifique de chaque espèce.
  Vers le 30ème jour, le Miracidium transformé en furcocer-caire, s'échappe dans l'eau, représentant alors la forme infestante du parasite. Les furcocercaires pénètrent dans le corps par voie transcutanée (mais l'infestation par ingestion d'eau est possible), et perdent leur queue devenant aussi des métacercaires.

- Par voie veineuse ou lymphatique, les métacercaires gagnent le poumon, puis le cœur gauche et la grande circulation. Dans les vaisseaux du foie, de la rate, de l'intestion et du pancréas elles abandonnent le système artériel pour le système veineux et atteignent le stade adulte dans les branches intra-hépatiques de la veine porte, un à deux mois après le contact infestant. Après fécondation, la femelle migre à contre courant vers les veines des viscères creux de voisinage. Arrêtée par l'étroitesse des vaisseaux, elle expulse alors ses œufs, qui vont tomber dans la lumière intestinale ou vésicale et être excrétés permettant ainsi le renouvellement du cycle.

  Certains œufs restent dans la lumière des vaisseaux et sont balayés par le flux sanguin vers la veine porte, la rate et le foie où ils s'embolisent dans les veinules portales intra-hépatiques.

  En l'absence de traitement efficace, la ponte peut se prolonger plus de trente ans.

Le cycle varie peu selon l'espèce du ver en cause. Cependant, il faut noter un tropisme de ponte. Schistosoma Hæmatobium libère ses œufs dans les plexus veineux vésicaux. Tandis que Schistosoma Mansoni et Japonicum pondent leurs œufs au niveau des plexus veineux mésentériques inférieur et supérieur.

La ponte journalière est différente selon l'espèce :

300 œufs par jour pour Schistosoma Japonicum
30 " " " " " " "Hæmatobium
4 " " " " " " " Mansoni

Les caractères morphologiques des œufs permettent le diagnostic d'espèce : l'œuf de Schistosoma Mansoni possède un long éperon latéral. Schistosoma Hæmatobium un éperon terminal et Schistosoma Japonicum un minuscule éperon latéral.

La connaissance du cycle évolutif du parasite permet aussi de tirer deux conclusions :

. la première concerne les facteurs favorisant l'infection :

- l'âge : les enfants jouant dans l'eau sont très exposés à la contamination,

- la profession : fréquence des infestations en secteur rural

- la religion : ablutions rituelles chez les Musulmans

- facteurs sociaux enfin : la bilharziose apparaissant comme un reflet de la condition économique des individus.

La deuxième conclusion concerne la fréquence des atteintes hépatiques au cours des différentes schistosomiases. Dans le cas de Schistosoma Japonicum, l'habitat dans les veines mésentériques supérieures, l'abondance de la ponte quotidienne permettent une atteinte hépatique sévère et presque constante.

Dans le cas de Schistosoma Mansoni, l'atteinte hépatique n'a lieu que lors d'un parasitisme très intense.

L'atteinte hépatique existerait donc chez 30 à 60% des malades infestés par Schistosoma Japonicum tandis qu'elle ne serait que de 10% chez des sujets infestés par Schistosoma Mansoni.

B - ETUDE CLINIQUE

Bien que le foie soit précocément atteint par les œufs de Schistosoma Mansoni, il n'en demeure pas moins que les manifestations cliniques propres de l'atteinte hépato-splénique se révèlent assez tardivement. En effet, les signes propres de la bilharziose intestinale sont souvent reconnus précocément, et ce n'est qu'au cours d'une évolution souvent longue, que se manifeste l'atteinte hépato-splénique. Dès lors, c'est elle qui conditionnera l'évolution et le pronostic.

I - Facteurs étiologiques

a) Age des malades : la bilharziose est une maladie de l'adolescent ou de l'adulte jeune, et les enfants sont fréquemment atteints. Il semblerait même, d'après les statistiques effectuées, en Egypte notamment, que 96 à 86% des malades soient âgés de moins de 40 ans.

b) Le sexe masculin est le plus touché : ce qui peut s'expliquer par l'étude des facteurs socio-professionnels.

c) Etat nutritionnel : il semblerait qu'un régime pauvre en protéines favorise l'évolution des lésions hépatiques.

d) La maladie associée, le plus souvent retrouvée, a été la pellagre. Mais on a pu observer également l'association fréquente à d'autres parasites tels l'ankylostomiase ou l'ascaridiase.

II - Phase de début

La pénétration transcutanée des cercaires provoque en quelques heures un érythème fait de petites papules rouges s'accompagnant d'un œdème prurigineux. Ces manifestations font suite au contact avec une eau infestée et sont d'autant plus sévères que l'infestation est plus massive (ce notamment chez les sujets nouvellement arrivés en zone d'endémie). Il faut cependant noter que ces manifestations cutanées peuvent manquer.

Cette période est suivie d'une incubation de durée variable de trois à huit semaines, période qui correspondrait à la maturation du parasite. Elle précède :

la phase aiguë qui apparaît fréquemment de façon brutale, se manifestant par un syndrome toxémique avec fièvre, asthénie, altération de l'état général, nausées et vomissements. Le syndrome digestif se traduit par une diarrhée avec douleurs abdominales. L'examen clinique décèle une hépato-splénomégalie souvent discrète. La recto-sigmoïdoscopie montre une muqueuse œdémateuse, granuleuse avec hémorragie punctiformes. La biologie montre une anémie, une leucopénie avec hyperéosinophilie, une augmentation des gamma-globulines. La biopsie hépatique : "Infiltration périportale à éosinophiles". La gravité et la durée de cette phase sont éminement variables. Cette phase correspondrait à la migration et à la maturation des vers et est antérieure à la phase de ponte ovulaire.

III - Phase de ponte ovulaire et de dissémination viscérale

Elle constitue un tournant dans l'évolution de la bilharziose, car, le rôle du ver adulte semblant réduit sur le plan pathogénique, ce sont les œufs arrêtés dans leur progression et s'embolisant dans des localisations ectopiques qui sont responsables des granulomes spécifiques et des phénomènes allergiques et immunitaires déterminant l'importance de la pathologie.

Au niveau du tractus digestif, les signes cliniques se manifestent :

- par de vagues malaises abdominaux, avec anorexie et nausées. La rectosigmoïdoscopie peut montrer une muqueuse hyperhémiée et couverte de pétéchies. La biopsie rectale peut retrouver des œufs à ce moment. A ce stade peut apparaître une diarrhée intermittente, une hépato-splénomégalie.

Des lésions plus sérieuses réalisant une atteinte nécrotisante de l'intestin peuvent se voir. Plus tardivement peut s'installer chez certains malades une colite catarrhale chronique, conditionnée par le développement de masses granulomateuses tout au long du rectum et du côlon jusqu'au coecum. La rectosigmoïdoscopie montre de petits polypes, une muqueuse hypervascularisée avec pétéchies et quelques ulcérations superficielles.

IV - Manifestations hépato-spléniques

L'atteinte du foie s'explique par le mode de migration des vers adultes. Elle se produit dès la phase aiguë grâce aux métabolites des Schistosomes. Après la ponte ovulaire, l'œuf est le facteur essentiel donnant lieu aux modifications histologiques et cliniques. La rate est également atteinte dès la phase aigüe et la splénomégalie peut exister sans hépatomégalie, n'étant pas seulement causée par une hypertension portale concomittante, mais aussi par des modifications anatomiques et histologiques.

Les symptômes de l'affection hépatique étant très variés, il semble très difficile d'établir une classification quelconque. Il reste que la plupart des auteurs ont étudié les manifestations de la maladie en classant leurs malades en deux catégories : ascitiques et non ascitiques.

1) Les symptômes présentés par les malades non ascitiques sont essentiellement d'ordre général : fatigabilité, asthénie, douleurs de l'hypochondre droit. Sur le plan purement digestif, on note une difficulté de digestion avec ballonnement épigastrique post-prandial. Les signes coliques sont marqués par des douleurs lors de la défécation avec parfois une diarrhée sanglante. On doit signaler également la possibilité de signes urinaires tels la dysurie et la présence d'hématurie en fin de miction.

SYMPTOMES PRESENTES PAR LES MALADES NON ASCITIQUES		
Symptômes	Nombre de cas	%
Faiblesse générale et asthénie	46	36,8
Douleur épigastrique après les repas	44	35,2
Douleur de l'hypochondre droit	21	16,8
Dysurie et hématurie	18	14,2
Diarrhée, ténesme, saignement	12	9,6
Flatulence post-prandiale	15	12
Douleurs abdominales post-prandiale	11	8,8
Epistaxis	1	0,8
Impotence	1	0,8

MOUFID RAGHEB, Gastro-enterology, 1956, 30 p. 636

2) Chez les malades non ascitiques, les symptômes retrouvés sont identiques, mais avec la survenue fréquente d'un ictère, d'œdème des membres inférieurs et d'hématémèses.

SYMPTOMES PRESENTES PAR LES MALADES ASCITIQUES		
Symptômes	Nombre de cas	%
Ballonnement et distension abdominale	26	49
Douleur épigastrique post-prandiale	19	37,7
Lourdeur de l'hypochondre droit	17	32
Faiblesse générale et asthénie	8	15
Hématémèse	8	15
Diarrhée, ténesme, saignement rectal	5	9,4
Dysurie, hématurie	4	7,5
Oedème des membres inférieurs	4	7,5

MOUFID RAGHEB, Gastro-enterology, 1956, 30, p. 637.

En dehors des manifestations citées plus haut, il faut souligner la fréquence et l'intensité des troubles de la croissance et des troubles endocriniens.

En ce qui concerne la croissance, le retard de développement fréquemment constaté n'a pu être expliqué jusqu'ici. L'examen physique de ces malades a pu mettre en évidence une gynécomastie, une atrophie testiculaire, une raréfaction de la pilosité dont la distribution était souvent de type féminin, enfin des signes mineurs tels la striation des ongles et l'érythème palmaire.

Ces troubles endocriniens sont confirmés par la diminution urinaire des 17 cétostéroïdes, qui ne se relèvent que faiblement après l'injection de testostérone, et le taux de FSH qui est également diminué. Ces perturbations endocriniennes ont reçu différentes explications :

- Malnutrition associée se prolongeant au point d'entraîner un hypopituitarisme devenant permanent (EL MOFTY - 1960).

- Insuffisance hépatique entraînant un déficit de l'inactivation de l'ADH (KINAWI - 1962).

- Incapacité de la cellule hépatique à métaboliser les androgènes tant endogènes qu'exogènes (HIGAZI - 1959).

L'état du foie et de la rate est facilement apprécié chez les malades non ascitiques. L'hépatomégalie est présente dans tous les cas, elle est ferme avec un bord inférieur tranchant. Le degré d'augmentation de taille du foie est variable : depuis la perception seulement lors de l'inspiration profonde, jusqu'à 10 cm au-dessus du rebord costal sur la ligne axillaire, la rate étant toujours perçue, ferme, avec un bord tranchant.

Chez les malades ascitiques, le foie et la rate sont toujours perceptibles. Il semblerait par ailleurs exister un rapport entre la taille du foie et de la rate et la présence et l'importance de l'ascite.

L'existence d'une circulation collatérale mise en évidence soit par la présence de dilatations veineuses abdominales, soit par celle de varices œsophagiennes détectées radiologiquement ou endoscopiquement a été démontrée plus fréquemment chez les malades ascitiques (pourcentage cinq fois plus élevé environ chez ces derniers).

C - Etude Biologique

Les études biologiques au cours des bilharzioses hépatiques ont montré le caractère inconstant et tardif des perturbations fonctionnelles hépatiques. Jusqu'à présent, il n'a pas été découvert de signe pathognomonique de l'atteinte hépatique bilharzienne mais seulement un ensemble de constatations.

Les principales manifestations observées étant :

- en premier lieu une augmentation des phosphatases alcalines,
- puis des modifications du taux des protides sanguins
- la positivité des tests de floculation dont nous verrons plus loin la possibilité d'interprétation.
- une hypoprothrombinémie et une hypocholestérolémie ont également été observées.
- Par contre, une hyperbilirubinémie et une augmentation des transaminases sont rarement observées et doivent orienter vers une maladie associée.

T E S T S	Résultats	% de perturbations 80 cas
Phosphatases alcalines	$\geqslant$ 8	96%
Electrophorèse		
Albumine	$\leqslant$ 38 g/l	96% (++ dans 23%)
Gamma-globuline	$\geqslant$ 13 g/l	94% (++ dans 49%)
Floculation		82% (39% +++)
Rétention BSP	$\geqslant$ 7% dose injectée à la 45ème	40% (+++ 6%)
Taux Prothrombine		56% (4% +++)
Cholestérol total	$\leqslant$ 1,5 g/l	35%
Transaminase SGOT	$\geqslant$ 100	5%
Bilirubine totale	$\geqslant$ 15 mg/l	9%

COUTINHO A.D. 1960.

Parmi les explorations fonctionnelles, la clearance de la BSP a été particulièrement étudiée, notamment dans le cas de retentissement hépatique mineur au cours de la bilharziose intestinale. L'étude faite par J.TOULET, J.RICHARD et Y.DUCHON montre que sur 29 malades atteints de bilharziose intestinale à Schistosoma Mansoni, la clearance de la BSP était perturbée dans 20 cas.

Par ailleurs, les tests pratiqués après traitement ont montré une amélioration ; la conclusion tirée par les auteurs est que le test à la BSP permet, même en l'absence de tout signe clinique d'atteinte hépatique, de suspecter cette atteinte à un stade très initial.

Il faut cependant noter que l'étude faite par BADAWAI attribue la perturbation du test à la BSP à une perturbation pré-hépatique expliquée par la diminution du flux sanguin hépatique et le développement d'une circulation collatérale.

Plusieurs autres études biologiques ont été faites chez des malades présentant une atteinte hépato-splénique d'origine bilharzienne.

En premier lieu, une expérimentation sur l'origine de l'hypo-albuminémie retrouvée systématiquement chez ces malades. Les auteurs Egyptiens (ESSAM FIARY, 1964) ont réalisé une étude portant sur 16 malades atteints de fibrose bilharzienne avec un degré variable d'hypertension portale, et dont 13 d'entre eux présentaient une ascite.

L'étude fut faite à l'aide de polyvinyl pyrrolidine marquée à l'^{131}I. Ce composé présente quelques différences avec l'albumine du fait qu'il n'est pas attaqué par le suc gastrique et ne paraît pas être absorbé au niveau du tractus digestif, d'où la possibilité d'une récupération dans les fécès et d'un dosage de la radioactivité. Les résultats obtenus montrent que, l'atteinte de la muqueuse intestinale, qui présente souvent un aspect congestif et œdémateux ne peut être tenue pour responsable de l'hypo-albuminémie et aucune corrélation n'a pu être démontrée entre la perte protéique et le degré d'atteinte hépatique.

Deus autres études de l'atteinte intestinale chez les patients présentant une atteinte hépatique ont été réalisées par les auteurs Egyptiens. L'une a porté sur l'absorption du D Xylose, l'autre sur l'absorption de la Trioléine marquée à l'iode 131.

- L'absorption du D Xylose est retardée et prolongée chez ces malades. On peut noter que chez les malades porteurs d'une ascite, l'absorption est également moins élevée. L'hypothèse d'une malabsorption intestinale due à l'œdème et à la congestion de la muqueuse a donc été avancée.

- L'étude de l'absorption de la Trioléine marquée à l'I 131 montre que la digestion et l'absorption des lipides sont normales chez ces malades. Par contre, la présence d'une déficience de la sécrétion pancréatique enzymatique portant principalement sur l'amylase et la Trypsine, ainsi que sur la Lipase, entraîne un taux sanguin de radioactivité abaissé après le test.

D - ETUDE ENDOSCOPIQUE

L'étude endoscopique a été réalisée par recto-sigmoïdoscopie, cystoscopie et laparoscopie.

La recto-sigmoïdoscopie a montré différents types de lésions dont les plus fréquemment rencontrées sont :

- des taches d'aspect sableux : zone d'hyperhémie, surélevées, éparpillées sur la muqueuse, recouvertes d'un enduit muqueux épais et jaunâtre. La biopsie pratiquée à cet endroit peut retrouver des œufs.

- des aspects de muqueuse granuleuse, pâle.

- des papillomes de taille variable, sessiles ou pédiculés, de couleur rouge foncé, dont la surface saigne facilement : ils sont souvent recouverts de mucus et les œufs peuvent être retrouvés à leur niveau. Leur localisation élective est le rectum et le sigmoïde.

- un aspect œdématié et congestif de la muqueuse.

Cependant, les renseignements fournis par la rectosigmoïdoscopie ne sont ni constants ni spécifiques (*) Les lésions de la muqueuse colique existent dans 70 à 90% des cas d'infestations à Schistosoma Mansoni ou Schistosoma Japonicum et dans près de 60% de celles à Schistosoma Hœmatobium. Mais certains auteurs n'ont même jamais constaté d'anomalies endoscopiques au cours d'infections à Schistosoma Mansoni.

Par contre, les aspects présentés par la muqueuse vésicale sont pathognomoniques et persistent définitivement.

L'aspect caractéristique est celui de "Mosaïque sableuse".

La laparoscopie semblerait, d'après certains auteurs, présenter un certain intérêt dans le diagnostic des lésions débutantes de la bilharziose hépatique. En effet, plusieurs descriptions ont été publiées d'examens pratiqués chez des malades présentant une bilharziose intestinale de gravité modérée : (ANDRADE 1965, POLLAK 1959). Le foie est souvent hypertrophié; son bord antérieur est épaissi, arrondi la surface du foie unie et brillante, a un aspect congestif avec une composante brunâtre. Et, dans un tiers des cas, on note la présence de points blanchâtres, de plusieurs mm de diamètre à la surface du foie. Mais il faut insister sur le fait que les auteurs ayant décrit ces images pensent que cet aspect endoscopique n'existe qu'au stade de lésions débutantes, et n'est jamais observé à un stade plus avancé où existe un épaississement de la capsule de Glisson ou un aspect de cirrhose macronodulaire.

L'intérêt de la laparoscopie apparaît donc relatif au cours de la bilharziose hépatique car :

- Les taches blanchâtres observées à la surface du foie ne sont absolument pas pathognomoniques de la maladie. Cependant, en pays d'endémie, elles peuvent orienter le diagnostic, voire l'infirmer dans le cas où la biopsie faite à cet endroit permet de retrouver les œufs.

- De plus, la découverte de ces lésions lors d'une laparoscopie, peut être isolée, sans aucun signe d'atteinte bilharzienne digestive.

- Dans les cas de bilharziose avancée, la laparoscopie ne constate qu'un aspect de cirrhose macronodulaire ne permettant aucun diagnostic étiologique.

E - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

La ponction biopsie hépatique représente le geste essentiel, tant sur le plan diagnostique que sur le plan pathogénique chez un malade présentant une bilharziose.

Sur le plan diagnostique en effet, c'est la découverte des lésions spécifiques qui importe. Sur le plan pathogénique, seules les modifications anatomo-pathologiques permettent d'expliquer les signes cliniques, l'évolution, les complications de l'affection, essentiellement l'hypertension portale.

La description originale des lésions fut faite par KARTULIS en 1885, puis FAULEY en 1919 et KOPPISCH en 1941.

Après la description de la "fibrose en tuyau de pipe" par SYMMERS en 1904, le concept selon lequel la Schistosomiase provoque une fibrose hépatique ne fut plus contesté. Par contre, la pathogénie de l'atteinte hépatique demeure encore controversée à l'heure actuelle.

Les résultats anatomo-pathologiques décrits par de nombreux auteurs pourraient être, schématiquement divisés comme suit :

1) d'une part l'étude faite sur des malades présentant une bilharziose intestinale connue (découverte d'œufs dans les selles ou à la biopsie rectale), sans manifestations cliniques d'atteinte hépatosplénique. Cette étude a été faite par CARTER (LANCET 1959) et ANDRADE (Ann.J.Trop.Méd. 1963).

2) D'autre part, l'étude faite sur des malades porteurs d'une bilharziose intestinale et présentant des manifestations cliniques d'atteinte hépato-splénique, par HAMILTON (Ann.Jour.Clin.Path.1959) et ABDINE (J.Egypt.Med. Ass 1963) ANDRADE (G.E.1962).

Résultats de la première étude :

Technique :

- biopsie faite à l'aiguille de Vim-Silverman, fixée dans le liquide de BOUIN
- coloration par l'hématoxyline
- bleu de Mallory
- PAS réaction

Résultats observés

1) Le granulome est représenté par une accumulation focale d'histiocytes centrée ou non par un œuf de Schistosome ou une surface nécrotique. A la périphérie se trouvent des fibres collagènes en rangées concentriques avec des éosinophiles éparpillés. Les cellules hépatiques voisines ne présentent pas d'altération particulière. Une infiltration lymphoplasmocytaire discrète peut se voir entre les hépatocytes et les granulomes. On trouve les granulomes à la fois à l'intérieur du parenchyme et dans les espaces portes. Il est possible de retrouver quelques fragments de matériel chitineux au centre du granulome, représentant vraisemblablement le produit final de l'absorption de l'œuf par les cellules géantes.

2) Infiltration portale diffuse par des cellules macronuclées, des cellule de KUPPFER, des lymphocytes, plasmocytes et macrophages. Cette infiltration peut toucher soit l'espace porte seul ("forme inactive") soit la bordure parenchymateuse ("forme active").

3) Fibrose : soit au niveau des espaces porte avec dépôt de fibres collagènes et de fibroblastes, soit au niveau septal avec condensation de fibres réticulées. Présence de travées conjonctives à l'intérieur du parenchyme hépatique.

4) Autres modifications : les cellules hépatiques présentant un aspect de dégénérescence hydropique ou nécrotique furent très rarement retrouvées. Il n'existe pas de modifications vasculaires en dehors d'une sclérose légère de quelques branches de la veine porte.

Les résultats peuvent être réunis dans le tableau suivant établi par ANDRADE.

Groupe	Nombre de cas	Granulomes		Lésions inflammatoires péri-portales		Fibrose	
		avec œufs	sans œufs	"Active"	"Inactive"	portale	Septale
Infestés	69	11(16%)	12(17,3%)	23(33,3%)	30(43,5%	31 (44,9%)	29 (42%)
Contrôle	51	2(3,9%)	0 (0%)	3(5,9%)	19(37,2%	10 (19,6%)	9 (17,6%)

CONCLUSIONS

A l'exception des granulomes, les autres découvertes histologiques ne sont pas spécifiques. Mais la compensation entre un groupe de malades infectés et un groupe témoin a permis d'évaluer l'incidence des modifications hépatiques dues à la bilharziose. La présence d'une inflammation portale avec invasion du parenchyme et effraction des lignées hépatocytaires avec occasionnellement isolement et nécrose des cellules isolées est le phénomène le plus fréquemment retrouvé dans le groupe infecté, apparaissant donc comme le plus significatif. Cette nécrose représenterait pour certains auteurs la manifestation morphologique de réactions immunologiques permettant l'évolution des lésions.

La fréquence élevée des granulomes dans le groupe de malades infectés représenterait un bon élément diagnostique. Même en l'absence d'œuf, la présence de granulome, chez les malades vivant en zone d'endémie, peut faire évoquer suffisamment la bilharziose. Il faut souligner également la présence de lésions hépatiques chez un certain nombre de malades témoins ne présentant aucun signe clinique de bilharziose hépatique.

Résultats de la deuxième étude
(Malades présentant des signes cliniques d'atteinte hépatosplénique)

A) Macroscopiquement :

Le foie est constamment augmenté de volume, décrit tantôt d'aspect cirrhotique, tantôt d'aspect nodulaire. On note un épaississement diffus de la capsule de GLISSON prédominant souvent sur le bord antérieur du lobe gauche. A la coupe, on observe des zones étendues d'aspect cicatriciel.

Microscopiquement :

L'étude de 73 patients effectuée par HAMILTON, a permis une répartition schématique en 4 groupes.

GROUPE I :

Fibrose portale en tuyau de pipe (26 biopsies).
Fibrose extensive et processus granulomateux touchant un ou plusieurs espaces porte, remplaçant le tissu hépatique aux alentours. Présence d'un certain degré de fibrose des vaisseaux portes et de nombreux septas fibreux pénétrant les lobules hépatiques et les subdivisant. Constatation d'une périphlébite chronique des veines porte, avec oblitération complète des vaisseaux. Les autres conduits biliaires et lymphatiques sont également impliqués dans ce processus d'envahissements par la fibrose.

Découverte d'œufs dans 92% des cas.

Nécrose focale de quelques hépatocytes, sans relation avec la présence des œufs.

L'architecture hépatique est souvent altérée par la pénétration des systèmes fibreux à travers les lobules.

GROUPE II (19 biopsies) : aspect de cirrhose nodulaire commune avec souvent des aspects histologiques du Groupe I. Présence d'œufs dans 74% des cas.

GROUPE III : Fibrose portale diffuse (15 biopsies).

La majorité des espaces porte est atteinte par un processus fibreux régulier.

Présence d'œufs dans 73% des cas.

GROUPE IV : Fibrose portale focale.

Dans 10% des cas, la biopsie a révélé la présence de fragments de vers adultes, ayant entraîné un processus granulomateux chronique autour des espaces porte et au niveau du tissu hépatique avoisinant.

Dans 74% des biopsies, ont été retrouvés des œufs. Une relation a pu être établie entre le nombre d'œufs et la présence de pigment "Schistosomien" dans les cellules de KÜPFER et les macrophages.

En conclusion, les modifications histologiques du Groupe I sont indiscutablement rapportées à la Bilharziose bien que d'autres agents puissent cependant jouer un rôle. Toutefois, aucun autre agent n'est connu pour être capable de produire un tableau histologique aussi important de fibrose portale en tuyau de pipe.

Les tableaux histologiques des autres groupes sont plus difficiles à rapporter à la bilharziose, bien que de tels aspects aient été observés expérimentalement chez l'animal infecté par des schistosomes.

L'étude histologique permet également de déterminer le mécanisme par lequel la bilharziose hépatique entraîne une hypertension portale de type présinusoïdale.

Histopathologie de la rate

La biopsie de la rate a également été effectuée chez les 73 patients. Tous ont révélé des modifications caractéristiques d'une splénomégalie fibrocongestive : épaississement de la capsule et des trabécules, hémorragies péri-veineuses.

Epaississement des fibres réticulées de la pulpe, rétrécissement des loges et prolifération du tissu conjonctif au niveau des vaisseaux artériels et des trabécules. Les sinus sont dilatés, les centres germinatifs sont plus actifs. Aucun œuf ne fut retrouvé.

F - Physiopathologie de l'atteinte hépato-splénique

Pendant longtemps, la pathogénie de l'atteinte hépato-splénique au cours de la bilharziose fut controversée et les lésions histologiques attribuées à une intoxication éthylique ou à une carence nutritionnelle, niant ainsi le rôle cirrhogène de la bilharziose. Il faut cependant remarquer que les caractères histologiques du foie bilharzien ne correspondent pas à ceux des cirrhoses nutritionnelles et actuellement la responsabilité de la bilharziose n'est plus mise en cause.

Au cours de la bilharziose, deux facteurs sont à considérer:

. le ver adulte et l'œuf.

En ce qui concerne le trôle du ver adulte, l'hypothèse a été émise d'une action par rôle mécanique.

En effet, la grande taille des vers comparée au diamètre des vaisseaux qu'ils occupent serait susceptible d'entraîner des désordres circulatoires par obstruction veineuse, ou bien des lésions des parois vasculaires. On a également invoqué le rôle d'une toxine secrétée uniquement par les vers adultes mâles, mais cette hypothèse a été abandonnée puisqu'il est aujourd'hui prouvé qu'une infestation bi-sexuelle est nécessaire pour le développement d'une atteinte hépatique.

Le rôle de l'œuf a été encore plus difficile à mettre en évidence. Les expérimentations animales ont été rares et cependant il apparaît actuellement que des lésions du foie seraient éventuellement dues à une cause immunitaire.

L'étude expérimentale a été réalisée par WARREN aux U.S.A. et publiée en 1968.

Chez la souris, l'hypothèse d'une toxine libérée par le ver mâle a été réfutée sur plusieurs arguments :

- des souris porteuses d'une atteinte hépato-splénique prouvée, revinrent à un état normal après le traitement ; cette expérimentation fut réalisée également chez des animaux soumis à trois infestations successives.

- D'autre part, la présence d'une centaine de vers morts au niveau du foie, ne produisit aucune lésion hépatique.

Le rôle du facteur nutritionnel ne semble pas intervenir chez l'animal si ce n'est pour limiter la production d'œufs par les vers.

Le seul facteur susceptible de provoquer des lésions chez la souris est donc l'œuf. En effet, on observe chez la souris infestée, la présence au niveau du foie de granulomes centrés sur un œuf qui va disparaître progressivement au cours de l'évolution, tandis qu'apparaissent des modifications comparables à celles de la "fibrose en tuyau de pipe" de SYMMERS. L'étude faite par VON LICHTENBERG en 1962, a montré que les animaux possédant des œufs de schistosome développent une réaction d'hypersensibilité retardée spécifique (formation accélérée des granulomes) qui peut être transmise par les cellules blanches de l'hôte mais non par le sérum. Ces résultats suggèrent que le granulome représente une réaction immunologique de type hypersensibilité retardée. Ceci a été encore confirmé par le fait que l'administration de drogues immuno-suppressives a fait disparaître les formations granuleuses autour des œufs injectés dans les tissus de souris non sensibilisées.

Il faut noter également l'obtention chez la souris d'une hypertension portale avec varices œsophagiennes.

Les résultats obtenus chez l'animal, peuvent être extrapolés à l'homme. Cependant, il faut signaler une étude faite par ANDRADE en 1962, qui émet l'hypothèse, qu'outre les modifications d'ordre immunologique, il existe également une atteinte hépatique de type ischénique, due aux hémorragies fréquentes et répétées survenant chez ces malades,qui est suivie d'une régénération focale.

Sur le plan histologique, il semblerait que le processus suivi soit le suivant : après la formation du granulome, on note une prolifération fibroblastique obturant les veinules et la formation d'une péri-phlébite. (Ceci a été retrouvé expérimentalement chez l'animal par COELHO et MELENEY). A la mort du ver adulte se produit une thrombophlébite des veinules et une nécrose du tissu hépatique avoisinant. Ces thrombo-phlébites produites par les verts morts et les œufs vivants conduisent à la production d'une hypertension portale et la formation d'anastomoses portales veino-veineuses, suggérée par l'aspect angiomateux de nombreux espaces porte et l'augmentation apparente du nombre des veines hépatiques. Par ailleurs, les septa fibreux formés contiennent des réseaux de vaisseaux formés par les anastomoses entre les branches de la veine porte et celles de l'artère hépatique ainsi qu'entre les branches des veines portes et hépatiques.

Ces anastomoses réalisent un shunt produisant une ischémie perpétuant le processus agressif, après que le facteur de production ait disparu.

En conclusion, les lésions hépatiques observées au cours de la bilharziose seraient dues :

- d'une part à un facteur mécanique représenté par les vers adultes vivants,

- d'autre part, à un facteur entraînant des réactions de type immunologique, c'est-à-dire l'œuf.

Enfin, il apparaît que l'hypertension portale créée serait due aux modifications produites par les vers morts et à celles produites par les œufs au niveau des vaisseaux intra-hépatiques, avec la création d'anastomoses susceptibles d'entraîner une ischémie aggravant les lésions hépatiques.

G - Diagnostic

Le diagnostic de bilharziose hépato-splénique apparaît très difficile car plusieurs cas peuvent se présenter :

- le malade présente des signes d'atteinte bilharzienne intestinale confirmée par les différents examens complémentaires. Il faut alors, d'une part rechercher une atteinte hépatosplénique et, d'autre part, prouver la responsabilité bilharzienne de cette atteinte.

- Le malade ne présente aucun signe clinique de bilharziose intestinale et les manifestations hépato-spléniques sont découvertes immédiatement soit par une laparoscopie systématique qui ne prouve pas l'origine bilharzienne, soit par des manifestations du type HTP. Mais dans les deux cas, la preuve de la responsabilité de la bilharziose est très difficile à faire, et ce d'autant plus qu'il ne s'agit pas toujours de malades originaires de pays d'endémie ou y ayant séjourné.

La démarche diagnostique reposerait donc :

- d'une part sur un essai de mise en évidence d'une bilharziose intestinale par les examens cités plus bas,

- d'autre part, sur la recherche endoscopique et surtout anatomopathologique de lésions spécifiques.

1) L'examen parasitologique des selles doit être systématique. Mais les examens sans préparation étant rarement positifs à moins d'une infestation massive, on doit avoir recours à des techniques de concentration, ou faire porter l'examen sur le sang ou le mucus qui sont riches en œufs.

   D'autre part, lorsque se démasque l'atteinte hépatique, l'élimination des œufs est souvent très faible et on doit alors avoir recours à la biopsie rectale qui permet non seulement de retrouver les œufs, mais également de préciser le caractère viable de ceux-ci.

2) Les méthodes utilisables pour l'immunodiagnostic sont nombreuses et complémentaires. Elles sont utiles à la phase aiguë, lorsque la ponte ovulaire n'a pas encore débuté et indispensables dans les cas suspects où la preuve parasitaire n'a pas été obtenue.

A) Recherche des antigènes bilharziens

Il est possible de détecter, du moins chez les individus fortement parasités, les sécrétions et excrétions de nature antigénique déversées dans l'organisme par les Schistosomes. On les détecte dans le sérum par des méthodes de diffusion.

B) Recherche des anticorps bilharziens par

Test intradermique. Il s'agit d'une réaction de nature allergique provoquée par l'introduction dans le derme de porteurs de Schistosomes, d'antigènes spécifiques divers. La réaction devient positive à partir de la 7ème semaine après l'infestation et le reste après un traitement réussi.

C) Réactions sérologiques

- Réaction de fixation du complément

La réaction est réalisée avec des antigènes préparés à partir de vers adultes. Ce test est positif chez 75 à 95% des individus atteints, tant au stade aigu que chronique.

Il devient positif vers la 3ème semaine et voit sa sensibilité diminuer au prorata de la durée de l'infection.

- Test de précipitation circumovulaire (GONZALEZ 1964) Développement autour d'œufs vivants incubés avec du sérum de bilharziens, d'un précipité en boules ou en chaînettes, débutant au bout de 2 heures environ et au maximum vers la 24ème heure. Cette réaction est une des plus spécifiques parmi celles dont on dispose et se négative 6 mois après une thérapeutique réussie.

- Réaction de VOGEL et MINNING (1949). Lorsque des cercaires sont mis en contact avec un sérum bilharzien, on observe en 4 heures la formation d'un précipité dédoublant leur cuticule.

Ce test est positif à partir de la 4ème semaine et donne une réaction positive chez 80 à 95% des bilharziens.

- Réaction de précipitation ou d'agglutination.

  Les précipitines sont formées chez l'hôte en réponse au matériel antigénique secrété ou excrété par le parasite, en réponse aussi aux antigènes somatiques du ver mort.

  L'intérêt des précipitines est qu'elles peuvent être mises en évidence à l'aide des divers stades biologiques des schistosomes.

D) Immunoélectrophorèse

La première analyse immunoélectrophorétique de la structure de Schistosoma Mansoni ayant été effectuée en 1962 par BIGUET et Coll., il paraît possible actuellement de tirer les conclusions de cette méthode.

- Les précipitines peuvent être décelées par cette technique dans 70% des cas de bilharziose à Schistosoma Hœmatobium et dans la presque totalité des cas de bilharzioses à Schistosoma Mansoni.

- L'analyse objective de 1 à 11 arcs de précipitation pour Schistosoma Mansoni, de 1 à 6 ou 7 arcs pour Schistosoma Hœmatobium et Schistosoma Japonicum.

- Enfin, apparaît une relation entre le taux de précipitines élaborées par l'organisme humain et le stade clinique de la bilharziose. Le nombre de systèmes précipitants identifiés chez des sujets présentant des manifestations hépatospléniques apparaît plus élevé que chez ceux uniquement porteurs de manifestations vésicales ou intestinales.

L'immunofluorescence sur coupes à la congélation est un des tests les plus employés à l'heure actuelle. Cependant, bien qu'il soit possible d'obtenir des taux de positivité de 1/84ème, il faut noter que les très faibles titres posent un problème d'interprétation et qu'il existe de fausses réactions de positivité avec la trichinose et la distomatose. A son actif, il faut souligner la concordance avec les données parasitologiques dans 96% des cas et la possibilité d'un diagnostic précoce puisqu'expérimentalement on peut obtenir une réponse positive à partir du 17ème jour de l'infection.

EN CONCLUSION

Le diagnostic de bilharziose intestinale peut être porté sur :

- l'examen parasitologique des selles,
- la rectosigmoïdoscopie avec biopsie rectale et la cystocopie essentiellement
- les examens biologiques complémentaires.

Par contre, le diagnostic de bilharziose hépatosplénique ne peut pas être affirmé par la sérologie (en dehors peut être de l'immunoélectrophorèse), la seule preuve objective étant représentée par la ponction biopsie hépatique.

- Soit qu'elle retrouve l'œuf ou des débris de ver mort (argument présent dans 20 à 30% des cas seulement),
- soit qu'elle mette en évidence un granulome chez un sujet éliminant des œufs ou présentant une HTP.

Mais, la ponction biopsie a aussi ses limites :

- si les lésions hépatiques telles la "fibrose en tuyau de pipe", l'aspect angiomateux des espaces portes, les lésions thrombophlébitiques, sont des éléments d'orientation, les autres modifications sont plus difficilement interprétables car elles surviennent dans les cas déjà avancés, avec parfois des lésions dues à une affection intercurrente.
- De plus, il faut admettre que la ponction biopsie peut ne pas porter sur les zones intéressantes et qu'en conséquence, la négativité ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

C'est donc parfois seulement sur le contexte clinique et les lésions histologiques non spécifiques que l'on doit évoquer le diagnostic.

Au décours de cette étude, il faut souligner deux points :

1) la fréquence de survenue chez le sujet jeune et même chez l'enfant. Plusieurs publications ont été faites sur la bilharziose hépatosplénique chez des enfants de moins de dix ans.

   De plus, il apparaît que les manifestations de la bilharziose hépatique sont souvent plus prononcées, plus graves, et d'évolution plus rapide que chez les adultes.

2) Au cours de la bilharziose hépato-splénique, il faut citer également l'atteinte d'un certain nombre d'autres organes tels, l'appendice, localisation très fréquemment asymptomatique, et la vésicule biliaire où des œufs sont susceptibles de s'emboliser. Il est cependant difficile d'affirmer leur responsabilité dans le cas de survenue d'une cholécystite.

Enfin, une atteinte rénale a été fréquemment constatée chez les malades porteurs d'une atteinte hépato-splénique. Cette atteinte de type essentiellement mésengial a été interprétée comme une atteinte de type immunologique par suite des agressions antigéniques répétées par les œufs de Schistosoma Mansoni.

IV - THERAPEUTIQUE MEDICALE

Le traitement de la bilharziose hépatique a été très longtemps discuté et controversé. Des solutions radicales non médicamenteuses ont parfois été proposées par certains auteurs (COUTINHO, CALVACANTE), consistant en l'ablation des vers adultes des vaisseaux porte et mésentériques par méthode chirurgicale ; l'inconvénient majeur du traitement étant, en dehors de la difficulté technique de réalisation, d'intervenir seulement sur les vers adultes mais ni sur les œufs qui sont à l'origine des transformations hépatiques, ni sur les lésions hépatiques déjà constituées.

Un certain nombre de substances chimiques ont été employées pendant plusieurs années, présentant presque toutes des effets secondaires importants, la plus anciennement utilisée a été l'émétine, abandonnée rapidement en raison de sa toxicité. On lui a préféré des dérivés de l'Antimoine (Stiabyal, Fouadine, Anthiomaline), administrés en injections I.M. à doses constantes, en cures discontinues si besoin est. Un dérivé de la thioxanthine (Miracil) a également été utilisé.

En fait, actuellement, un seul médicament est employé très courramment : le ciba 32644 Ba ou Niridazole commercialisé sous le nom d'AMBILHAR.

Les nombreuses études effectuées chez l'homme ont donné les résultats suivants :

1 - Protocole de traitement :

- posologie : 25 mg/kg de poids
- pendant 7 jours consécutifs

2 - Tolérance : cliniquement ont été notés :

- des troubles digestifs fréquents à type d'anorexie, de nausées de vomissements, de douleurs abdominales, de diarrhée.

- des troubles neurologiques majeurs à type de délire hallucinatoire aigu ; de crises comitiales, des troubles mineurs, ainsi que des céphalées. Mais dans tous les cas, l'E.E.G. s'est révélé normal. L'administration systématique de Diazépam (Valium) à dose de 5 mg per os deux fois par jour a fait disparaître ces troubles dans la majorité des cas.

- Sur le plan E.C.G. des troubles de repolarisation ont été parfois retrouvés. Mais la normalisation s'est faite dans tous les cas au 3ème mois.

- La tolérance biologique :

  aucune modification érythrocytaire ou leucocytaire n'a été retrouvée.

- On a constaté une poussée éosinophilique vers le 15ème jour après le début du traitement, dont le retour à la normale s'étale sur plusieurs mois.

- Les tests hépatiques n'ont jamais été perturbés.

3 - Etude immunologique :

- L'activité du Niridazole, par la lyse somatique qu'elle entraîne chez les schistosomes, a la valeur d'une stimulation antigènique dont les effets sont décelables dès les 15ème jour après le début du traitement et qui se traduit par l'augmentation du nombre des anticorps et des systèmes précipitants. Cette activité thérapeutique a été confirmée par étude des sérums des malades à différents intervalles de temps après la guérison. On pense que la chute des anticorps serait en rapport avec les signes cliniques et parasitologiques de guérison.

  Cependant, dans le cas de Schistosoma Mansoni, l'étude de sujets soumis à une cure de rappel a permis de déceler l'existence d'un phénomène de rebond significatif, interprété comme une efficacité partielle du Niridazole sur le Schistosome.

4) - L'efficacité du traitement a été également jugée sur l'élimination et la disparition des œufs. Au 12ème jour, le pourcentage de déparasitage complet est d'environ 80% pour Schistosoma Mansoni.

Malgré l'efficacité et la tolérance relativement satisfaisante du Niridazole dans le traitement de la bilharziose intestinale, il faut souligner que le médicament agit en inhibant la ponte ovulaire et en détruisant les œufs, mais ne semble pas pouvoir agir sur les lésions hépatiques déjà constituées par leur intermédiaire. De plus, il a été constaté que l'effet du Niridazole est plus important dans le cas où une insuffisance hépatique est susceptible de ralentir son métabolisme. Mais dans ces conditions, la toxicité devient également plus prononcée, d'où la constatation de manifestations neuropsychiques graves chez les sujets présentant une atteinte hépatique déjà avancée du fait de leur parasitose.

Il faut signaler l'apparition d'un nouveau traitement de la bilharziose par l'Hycanthone (Etrenol).

- Découvert récemment, ce médicament a été expérimenté sur des échantillons de population encore peu nombreux.

  La posologie a été de 3 mg/kg en une seule injection I.M. profonde ; les résultats semblent positifs puisque le taux de guérison des bilharzioses intestinales à Schistosoma Mansoni a été selon la plupart des auteurs, de 83% environ. Malheureusement des effets secondaires d'intolérance ont été fréquemment observés et notamment une éventuelle toxicité hépatique. Cependant, il est encore impossible à l'heure actuelle, de déterminer si l'augmentation du taux des transaminases constaté chez plusieurs patients, était une coïncidence ou engageait réellement la responsabilité du médicament.

V - EVOLUTION ET COMPLICATIONS DE LA FIBROSE HEPATIQUE BILHARZIENNE

L'étude clinique et anatomo-pathologique de la fibrose hépatique bilharzienne permet de prévoir l'évolution vers la consitution d'une hypertension portale. Le diagnostic peut être fait d'une part sur les éléments cliniques : histoire de la maladie, hémorragies digestives, ascite, splénomégalie, présence de varices œsophagiennes retrouvées soit radiologiquement soit endoscopiquement et, d'autre part, par les études manométriques.

Sur le plan clinique, les études faites par les différents auteurs permettent d'apprécier la fréquence des symtômes retrouvés, comparés à ceux de l'hypertension portale déterminée par la cirrhose de Laënnec. Le tableau suivant les résumes ainsi :

	Fibrose bilharzienne	Cirrhose de Laënnec
	Signes cliniques	motivant l'admission
Hémorragie	91,1%	77,5%
Ascite œdème	0%	7,5%
Ictère	0%	7,5%
Signes cliniques de la maladie		
Ascite	11,1%	30%
Oedème	6,6%	20%
Fœtor	4,4%	35%
Flapping	2,2%	30%
Hépato-splénomégalie		
Hépato-mégalie	60%	82,5%
Splénomégalie		
2,5 cm	4,4%	20%
6,9 cm	37,9%	20%
10 cm	48,9%	2,5%

AM. J. DIG. Diseases, 1968, 13, 12, p. : 1.047.

Les études des différents auteurs ont également montré un pourcentage plus élevé de varices œsophagiennes chez les malades porteurs d'une bilharziose hépatique.

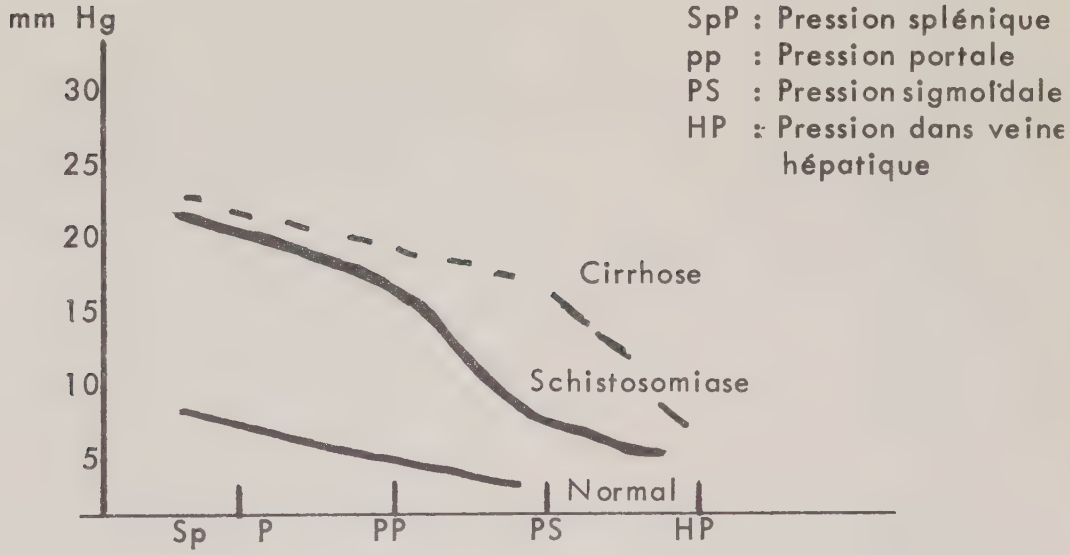
Les études manométriques effectuées ont été faites selon différentes méthodes :

- soit mesure de la pression splénique en transpariétal,
- soit mesure directe de la pression portale chirurgicalement par manomètre connecté à un cathéther placé dans une des bronches du tronc porte (splénique ou mésentérique),

- soit cathétérisme des veines hépatiques et mesure de la pression hépatique libre et bloquée.

Les résultats obtenus ont été pratiquement identiques chez tous les auteurs :

la courbe suivante donne les résultats obtenus par COUTINHO.



Les chiffres des résultats manométriques peuvent être résumés dans le tableau établi par BEKER

	Schistosomiase	Cirrhose
Splénique	27,7 mm Hg	22,6
Hépatique bloquée	19,6	24,6
Hépatique libre	7,6	13,6

(chiffres de pression moyenne)

Par ailleurs, la mesure du débit sanguin hépatique mesuré par la méthode de la clearance de la B.S.P. a donné des résultats concordants chez tous les auteurs : il n'y a pas de diminution significative. Les conclusions tirées sont donc :

- d'une part l'existence d'un bloc présinusoïdal affirmé sur les études manométriques et les études anatomo-pathologiques. En effet, les formations de néo-vaisseaux périportaux sont considérées comme résultant du développement d'une circulation collatérale par suite d'une obstruction en amont,

- d'autre part, le fait que le débit sanguin hépatique est peu modifié, permet une relative conservation de l'intégrité du parenchyme hépatique démontrée par les épreuves fonctionnelles. Ceci peut expliquer la meilleure tolérance des hémorragies digestives chez les malades atteints de bilharziose hépatique.

VI - TRAITEMENT CHIRURGICAL DE LA FIBROSE HEPATO-SPLENIQUE BILHARZIENNE

Le traitement chirurgical des manifestations hépatospléniques entraînées par la bilharziose et des complications qu'elles entravent, apparaît actuellement bien codifié par la majorité des auteurs.

Le premier problème posé est celui de la splénomégalie sans signes fonctionnels ou de celle entraînant un syndrome d'hypersplénisme. Dans ces deux cas la majorité des auteurs opte pour la splénectomie qui évite ainsi les complications possibles de la splénomégalie telle la rupture traumatique ou l'infarctus. Elle permet en outre de supprimer les effets de l'hyper-splénisme.

Par ailleurs, dans les cas où existe une hypertension portale, la splénectomie a pour effet de diminuer de façon durable la pression portale. Cette intervention ne représente pas le traitement de la fibrose hépato-splénique, mais elle permet d'éviter les complications graves et la mortalité post-opératoire est très faible.

Le deuxième problème est représenté par la présence d'une splénomégalie avec varices œsophagiennes ayant entraîné une ou plusieurs hémorragies digestives. La technique fréquemment employée par les auteurs Egyptiens est celle de la splénectomie associée à une dévascularisation gastro-œsophagienne. Cette technique, dont la mortalité n'est pas plus élevée que celle de la simple splénectomie donne un faible pourcentage de récidives des hémorragies digestives.

Enfin, il faut citer les résultats satisfaisants de la splénomégalie associée à l'omentopexie.

Dans le cas où prédominent des manifestations sévères d'hypertension portale, les auteurs ont recouru aux méthodes chirurgicales de dérivation, soit porto-cave, soit spléno-rénale. Il semblerait cependant que leur préférence aille au shunt spléno-rénal. Il ressort d'une étude faite par les auteurs brésiliens comparant les deux types de dérivation, que le shunt spléno-rénal entraîne beaucoup moins de perturbations biologiques hépatiques et un risque d'encéphalopathie moindre que le shunt porto-cave.

Cette technique paraît donc être actuellement beaucoup plus pratiquée, avec des résultats satisfaisants tant sur le plan post-opératoire immédiat que sur les suites plus lointaines, puisque certains malades ont pu être suivis pendant une période de 8 mois.

C O N C L U S I O N S

L'observation présentée est celle d'un malade ayant séjourné à plusieurs reprises en pays d'endémie bilharzienne et transplanté en FRANCE. L'histoire clinique est caractérisée par une évolution s'étalant sur plusieurs années émaillée par les complications habituelles de l'hypertension portale, qui sont relativement bien supportées. Dans son cas, le diagnostic est posé incidemment lors d'une laparoscopie effectuée pour une suspicion de cirrhose éthylique, complétée par l'histologie qui, malgré le degré avancé des lésions hépatiques, permet la mise en évidence de formations succédant à la présence d'un œuf bilharzien. Bien qu'il s'agisse ici d'une association vraisemblable de fibrose hépatique bilharzienne et de cirrhose éthylique, le traitement chirurgical par shunt spléno-rénal est bien supporté et entraîne une nette régression des complications de l'HTP. Il faut souligner chez ce malade la découverte de manifestations hépatospléniques au stade d'HTP seulement, puisqu'aucun antécédent ni aucune manifestation clinique n'avait permis d'évoquer un tel diagnostic.

Sur un plan général, la bilharziose hépato-splénique pose plusieurs problèmes intriqués :

A) Un problème diagnostique en premier lieu, spécialement en FRANCE. Il est admis que le foie et la rate sont précocément touchés lors de l'infestation bilharzienne. Malheureusement cette atteinte est souvent latente, isolée, sans signes cliniques ni biologiques de bilharziose intestinale. La laparoscopie ne montre aucun signe vraiment spécifique, au début et à un stade avancé, elle montre un aspect de cirrhose macronodulaire ; seule la ponction biopsie peut montrer soit la lésion spécifique centrée sur l'œuf, soit des aspects caractéristiques de fibrose en tuyau de pipe.

Mais le diagnostic est alors fait à un stade avancé devenant beaucoup plus difficile d'autant que des affections intercurrentes peuvent se superposer.

B) Il existe également un problème d'évolution. La pathogénie des lésions hépatiques s'explique par des phénomènes immunitaires déclenchés par le corps étranger représenté par l'œuf. Il est donc permis de penser que le fait de détruire l'agent antigénique ne suffit absolument pas à stopper l'évolution des lésions ce qui conduit à dire que l'Ambilhar n'agit sur la bilharziose hépatique que dans la mesure où il peut détruire les vers et arrêter la ponte et dans le cas de réinfestation permanente. Cependant, il faut noter que certains auteurs, opérant en pays d'endémie, ont, par l'injection intradermique de cercaires : de Schistosoma Mansoni traités par un système générateur de radicaux libres, pu relever le taux des anticorps bilharziens circulants et

consécutifs à un traitement par l'Ambilhar. Cette stimulation des défenses de l'organisme peut donc faire espérer une sorte d'action protectrice contre une réinfestation. En milieu exposé les malades réaliseront donc une autoimmunisation contre la bilharziose, contrairement aux malades originaires de régions non touchées, transplantés dans ces pays.

Etant donné la découverte souvent tardive de la fibrose bilharzienne, le problème thérapeutique de l'hypertension portale créé doit être évoqué. L'attitude chirurgicale est bien codifiée : shunt spléno-rénal. Le pronostic apparaît relativement bon puisque les récidives hémorragiques sont rares ainsi que les poussées d'encéphalopathie.

Il faut cependant mettre à part le pronostic plus réservé des cas où existe une cirrhose éthylique avancée, car l'atteinte de l'hépatocyte lui-même peut entraîner des complications post-opératoires sérieuses telles les poussées d'encéphalopathie.

Malgré les possibilités thérapeutiques actuelles, la bilharziose pose toujours le problème de sa prévention. Mais les différents facteurs géographiques, raciaux, économiques permettant sa survivance et sa propagation sont extrêmement difficiles à modifier. De plus, la coordination des moyens à mettre en cause dans cette lutte apparaît presque impossible, de sorte qu'il faut actuellement abandonner l'hypothèse d'une prophylaxie efficace.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Needle biopsy in cirrhosis of the liver.
  E.H. ABDINE
  J. Egypt. Med. Ass. 1963,46, p. 45-52.

- Renal changes in patients with hepatosplenic Schistosomiasis.
  Z.A. ANDRADE, S. ANDRADE, S. SODIGURSKY
  Am. J. Trop. Med. Hyg. 1971, 20, p. 77-83.

- Asymptomatic Schistosomiasis studied by needle biopsy of the liver.
  Z. A. ANDRADE, A. PRATA
  Am. J. of Trop. Med. 1963, 12, p. 854-8.

- Hepatic changes in advanced Schistosomiasis.
  Z. A. ANDRADE, S. SANTANA, FILHO, RUBIN
  Gastroenterology, 1962, 42, p. 393-400.

- Les Bilharzioses
  M. ARMENGAUD
  Revue du Praticien 1958, 8, p. 267-278.

- Portal veinous pressure in pipestem fibrosis of the liver due to Schistosomiasis.
  A. AUFSES, E. SCHAFFNER, W. ROSENTHAL, B. HERMAN
  Am. J. of Medecine 1959, 27, p. 807-816.

- Factors influencing BSP retention and its evaluation in bilharzial hepatic fibrosis.
  BADAWAÏ, NOMEIR, IAHER
  Gut, 1962, 3, (4), p. 318-321.

- Autoantibodies in schistosomal liver fibrosis.
  S. BASSILY and Coll.
  J. Trop. Med. Hyg. 1973, 76, p. 153-155.

- Portal hypertension comparative analysis of bilharzial fibrosis and hepatic cirrhosis.
  S. BEKER, J. VALENCIA-PARPACEN
  Am. J. of Digest. Diseases 1968, 13, (12), p. 1047-54.

- Hypertension portale.
  J. P. BENHAMOU, R. FAUVERT
  Revue du Praticien 1961, 11, p. 145-164.

- Aspects en FRANCE de la bilharziose hépatosplénique.
  F. BLANC
  Rev. Int. Hepat. 1956, 6, p. 811-886.

- Apport de la pararoscopie au diagnostic des lésions débutantes du foie bilharzien.
P. BRISBOIS, TL. MICHAUX, M. DEBROE, T. SONNET
Ann. Soc. Belg. Med. Trop. 1967, 47, p. 187-194.

- Diagnostic immunologique des manifestations hépatiques ou hépatobiliaires des helminthiases.
A. CAPRON, J. BIGUET, A. VERNES
Rev. Med. Chirur. Mal. Foie 1967, 2, p. 81-88.

- Problèmes présentés au chirurgien par la bilharziose hépatosplénique.
A. CARRAYON, H. BEZES, R. CAMAIN
Annales de Chirurgie, 1962, 16, p. 1465-1470.

- The liver in Schistosomiasis.
R.A. CARTER, S. SHALDON
Lancet, 1959, 2, p. 1003-1008.

- Congrès de l'OMS sur la Bilharziose.

- Bilharzian liver fibrosis.
A. B. COUTINHO
Amer. J. of Digest. Diseases 1961, 6, p. 887-898 .

- Hemodynamic studies on portal hypertension in Schistosomiasis.
A.B. COUTINHO
Amer. J. of Med. 1968, 44, p. 547-556.

- Aspects diagnostiques de la Bilharziose importée.
R. DESCHIENS
Bull. Acad. Nat. Med. (PARIS) 1963,7-14 Mai.

- Possibilités de protection contre Schistosoma chez des malades bilharziens traités préventivement par l'Ambilhar.
A. DODIN, J.P. MOREAU, A.F. DAMAS
Med. Trop. (MARSEILLE), 1967, 27, p. 167-74.

- Protein losing gastro-enteropathy in bilharzial hepatic fibrosis.
M. EL SAYED et M. ESSAM FIKRY
Gut 1964, 5, (1), p. 68-70

- Aspects chirurgicaux de la cirrhose bilharzienne .
EL TORAEI
Cahiers médicaux Lyonnais 1968, 44, (7), p. 655-668.

- Bilharziose hépato-splénique.
R. d'ESHOUGUES, P. MINCONI
Encyclopédie Médico-chirurgicale, PARIS, 1961

- Intestinal absorption in bilharzial hepatic fibrosis.
M. ESSAM FIKRY, ABOU-WAFA, DORRY, LOUFTY
J. Trop. Med. Hyg. 1962, 65, p. 318-321.

- The I 131 intestinal absorption in bilharzial hepatic fibrosis patients.
M. ESSAM FIKRY, M.G. HANNO, EL SAYED, K. DORRY
Acta. G. E. Belgica 1966,29 (1), p. 99-104.

- Effect of hematemesis on the liver function tests in Schistosomiasis of the liver.
M. FAYEZ, MOUFID-RAGHEB
J. Egypt. Med. Ass. 1960, 43, p. 424-428.

- Portal hypertension due to Schistosoma Mansoni.
M. GARCIA-PALMIERI, R. MARCIAS-ROJAS
Amer. J. of Med. 1959, 27, p. 811-816.

- Les manifestations variables de la Schistosomiase.
Corrélations cliniques et anatomopathologiques.
M. GARCIA-PALMIERI et R. MARCIAS-ROJAS
Ann. of Int. Med. 1962, 57, p. 763-775.

- Criteria for making a diagnosis of Schistosomiasis.
M. GELFAND
J. Trop. Med. Hyg. 1964, 67, p. 114-116.

- Bilharzial fibrosis of the liver in an European boy aged 16 years.
M. GELFAND
J. Trop. Med. Hyg. 1968, 71, p. 122-124.

- Résultats cliniques et séro-immunologiques d'essais thérapeutiques d'Ambilhar chez 350 patients.
M. GENTILINI, A. CAPRON, J.C. LE PARCO, A. VERNES, J. BIGUET, A. DOMART
Bull. Soc. Path. Exot. 1967, 60, p. 241-263.

- Schistosomiases.
M. GENTILINI
Presse Médicale 1968, 76, p. 443-444

- Pathology and pathogenesis of the hepatosplenic disease associated with Schistosomiasis.
P.K. HAMILTON, H.S. HUTCHINSON, P.W. JAMISON, H.L. JONES
Amer. Journal Clin. Path. 1959, 32, (1), p. 18-33.

- Gastro-œsophageal decongestion and splenectomy in the treatment of œsophageal varices in bilharzial cirrhosis.
M.A. HASSAB
Surgery 1967, 61, p. 169-176

- Observations sur l'hépatosplénomégalie due à la Schistosomiase.
W. HESS
Rev. Med. Chir. Mal. du Foie. 1961, 36, p. 85-92.

- Bilharziose
B. HILLEMAND
Cahiers RMF 1963, 77, p. 33-44.

- Aspects cliniques et thérapeutiques de la bilharziose à Schistosoma Mansoni.
P.G. JANSSENS
Acta G. E. Belg. 1972, 35, p. 427-467.

- Management of portal hypertension in hepatic Schistosomiasis.
R. KAMEL et A. SHAKER
J. Egypt. Med. Ass. 1969, 52, p. 895-902.

- Portal hypertension in hepatic Schistosomiasis.
R. KAMEL, A. SHAKER, A. SALIB
J. Egypt. Med. Ass. 1965, 48, p. 364-374.

- Needle biopsy of the liver in Schistosomiasis Mansoni.
M. KUBASTA, J. DUSEK, B. KUBASTOVA, R. KODONSEK
Gastro-enterology 1965, 49, (3), p. 280-286.

- Bilharziose
J. LAPIERRE
Presse Médicale 1967, 75, p. 2111-2114.

- Bilharziose. 76 cas traités par l'Hycanthone.
J. LAPIERRE, C. HOLLER, E. SAISON, TRAN VINH HIEN
Nouvelle Presse Médicale 1973, 2, p. 901-905.

- Bilharziose hépato-splénique et hypertension portale.
A propos de 20 cas opérés.
L. LEGER, C. SORS, J.P. BENHAMOU, PH. BOUTELIER,
CH. HERNANDEZ, G. LEMAIGRE.
Presse Médicale 1963, (25), 71, p. 1275-1278.

- Médecine Tropicale (Références bibliographiques)
1962, 22, n° 1 p. 73-94.

- Bilharziose hépatosplénique.
P. MINCONI
Presse Médicale 1964, 56, p. 3437-3440.

- CIBA Foundation Symposium on Bilharziosis.
CAIRO, 1962, 47, p. 179-190.
Aspects cliniques par MOFTY.

- A propos d'une affection ictérigène mortelle chez un porteur de Schistosoma Mansoni à localisation hépatique.
E. MONTESTRUC et F. PAPA
Bull. Soc. Path. Exot. 1961, 54, p. 1201-1204.

- Contribution à l'étude expérimentale du diagnostic précoce de la Bilharziose à Schistosoma Mansoni par l'immunofluorescence.
O. MOSSAN, O. MORIN, M. BOUC, C. VERMEIL
Bull. Soc. Path. Exot. 1970, 63, p. 691-696.

- Bilharziose viscérale de l'enfant.
NABAWY, GABN, RAGAB.
J. Trop. Med. Hyg. 1961, 64, p. 314-318.

- L'atteinte du foie dans la Bilharziose intestinale. A propos de 2 observations cliniques, biologiques et histopathologiques.
P. NAVARANE, A. DODIN, E. BERTRAND, A. CAPRON
Med. Tropicale 1960, 20, (6), p. 722-729.

- Immunofluorescence appliquée au diagnostic sérologique de la Bilharziose.
G. NIEL, J.M. PINON, M. GENTILINI.
Bull. Soc. Path. Exot. 1970, 63, p. 356-362.

- Problème des Bilharzioses à Schistosoma Haematobium et Schistosoma Mansoni.
A. PARROT
Thèse PARIS 1970.

- Schistosomiasis of the liver : clinical, pathological, and laboratory studies in Egyptian cases.
M. RAGHEB
Gastro-Entérology 1956, 30, p. 631-660.

- Portal hemodynamics and liver cells functions in hepatic Schistosomiasis.
L. RAMOS, F. SAAD, W. LESER
Gastro-enterology 1964, 47 (3), p. 241-247.

- Comparative study of portal and bilharzial cirrhosis.
H.T. RODRIGUEZ, M. GARCIA-PALMIERI, J.V. RIVERA, R. RODRIGUEZ-MOLINA.
Gastro-enterology 1955, 29, p. 235-246.

- Clinical study of hepatic Schistosomiasis.
M.S. SABOUR, M. SALIB
J. Trop. Med. Hyg. 1966, 69, p. 85-93.

- Effets immédiats et tardifs des Shunts porto-cave et spléno-rénal sur la fonction hépatique et le comportement neuropsychique des malades atteints de Bilharziose hépatosplénique.
F. SCHMIDT-GOFFI, L. de CASTRO-SILVA, E. FERRARINI, A.F. JULIAO, D.A. SISVA-BASTOS.
Rev. Int. Hep. 1968, 18, p. 933-945.

- Schistosomiase hépatique
C. SICOT, J.P. BENHAMOU, R. FAUVERT.
Rev. Int. Hep. 1963, 13, p. 588-606.

- Liver changes in Schistosomiasis in children.
E. STRANSKY et A. REYES
J. Trop. Med. 1956, 59, p. 184-187.

- Diagnostic des Bilharzioses.
A. THENOT
Presse Médicale 1963, 71, p. 180.

- Les tests sanguins à la BSP dans le dépistage des retentissements hépatiques mineurs.
J. TOULET, J. PICHARD, Y. DUCHON
Rev. Int. Hep. 1968, 18 (44), p. 597-612.

- Action du Niridazole sur Schistosoma Mansoni.
Résultats cliniques et expérimentaux.
J. TRIBOULEY, J. TRIBOULEY-DURET, A.N. PAUTRIZEL, R. PAUTRIZEL
Bull. Soc. Path. Exot. 1972,65, p. 550-563.

- Slénoportographie.
H. TUMON
Gastro-enterology 1961, 41, p. 517.

- Place actuelle de la splénectomie dans le traitement de certaines cirrhoses.
A. VARAY, J. BERTHELOT, J. BRIERE, M. BLERY.
Revue de Médecine 1962, Sept. p. 553-559.

- Pathophysiology and pathogenesis of hepatosplenic Schistosomiasis Mansoni.
K. S. WARREN.
Bull. N. Y. Acad. Med. 1968, 44, p. 280-294.

- Blood ammonia during bleeding from œsophageal varices in patients with hepatosplenic Schistosomiasis.
K.S. WARREN, G. REBOUCAS
New. Engl. J. Med. 1964, 271, p. 921, 926.

- Fatal hematemesis in Schistosoma Mansoni infection.
B.C. WILLIARD
Am. J. Trop. Med. 1956, 5, p. 150-157

Vu, le Président de rhèse
Professeur CONTE

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur BAUMANN

Vu et Permis d'imprimer
Le Président de l'Université

Professeur ALLIOT